

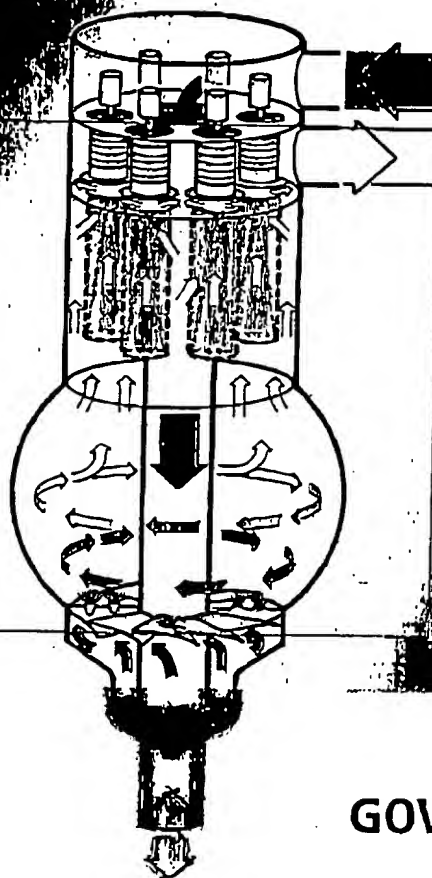
# Attachment A

Kurt H. Bauer Karl-Heinz Frömming Claus Führer

BEST AVAILABLE COPY

## Pharmazeutische Technologie

5. Auflage



GUSTAV FISCHER

GOVI

menhalt. Die Eigenschaften der Brücken, wie Festigkeit und Wiederauflösbarkeit, hängen eng mit denen des verwendeten Bindemittels zusammen. Wenn die physikalischen Eigenschaften der Bindungen, insbesondere die Zerfallszeit der Granulate während der Verwendbarkeitsdauer, gleichbleiben sollen, dürfen sich die Feststoffbrücken in diesem Zeitraum weder physikalisch noch chemisch verändern.

Meist werden diese beiden Techniken zur Feuchtgranulierung in Mischern oder Mischknetern durchgeführt (s. Kap. 5, Abschn. 3.1.6). Es wird dann von Mischgranulierung gesprochen. Für die Mischgranulierung gibt es heute effektive Methoden der Prozeßsteuerung, z. B. durch Messung der elektrischen Leistungsaufnahme des Mischerantriebs. Die Leistungsaufnahmekurven zeigen für verschiedene Phasen der Mischgranulierung einen charakteristischen Verlauf (s. Abb. 14.10).

Diese Art der Prozeßsteuerung gewährleistet eine optimale Befeuchtung der Pulvermischungen bei der Mischgranulierung mit Granulierflüssigkeiten, eine jederzeit sichere Reproduzierbarkeit der Granulatqualitäten und ermöglicht nicht zuletzt ein GMP-gerechtes Dokumentieren des Herstellungsganges (s. Kap. 1).

**Extruder- bzw. Lochscheiben- oder Lochwalzengranulierungen** sind apparativ aufwendiger, denn zusätzlich zu einem Mischer wird noch ein Extruder- oder ein Lochwalzengranulator benötigt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Granulierteknik ist jedoch, daß etwa nur ein Drittel oder die Hälfte der sonst üblichen Mengen an Granulierflüssigkeit gebraucht werden. Deshalb sind die auf diese Art hergestellten Granulate schneller und mit weniger Energieaufwand zu trocknen. Der Grund, weshalb diese Granulierteknik mit weniger Wasser auskommt, ist, daß nicht von feuchtplastischen Massen wie beim Mischgranulieren ausgegangen werden muß, sondern von angefeuchteten Pulvern, die erst beim Pressen durch die Lochscheiben oder Lochwalzen plastisch werden. Es werden also sowohl Prinzipien der Feuchtgranulierung als auch der Trockengranulierung mit Druck ausgenutzt.

Bei der Trockengranulierung werden die Bindungen zwischen den zu granulierenden Pulverpartikeln durch die Anwendung von hohen mechanischen Drücken bewirkt. Dies kann sowohl mit Tablettenpressen erreicht werden, wobei als Zwischenprodukte größere Tabletten oder Briquets entstehen, als auch mit Kompaktierwalzen, die Schülpen ergeben. Die erhaltenen Briquets

oder Schülpen werden anschließend mit gegenläufigen Stachelwalzen zerkleinert und/oder durch Siebe geschlagen. Die Trockengranulierung ist eine wirtschaftliche Granulierteknik, die sich für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe, wie Penicillin-Derivate, anbietet. Sie setzt jedoch ausreichend komprimierbare bzw. gut plastisch verformbare Pulvermischungen voraus. Außerdem ist die Kompaktierung nur anwendbar, wenn die zu verpressenden Wirkstoffe durch den erforderlichen hohen Energieaufwand in ihrer Stabilität nicht beeinträchtigt werden (z. B. Enzyme, metastabile Kristallmodifikationen etc.).

**Schmelzerstarrungsgranulate** werden entweder durch Schmelzen und Schockerstarren, durch Ausgießen und Zerkleinern oder durch Sprüherstarren in Sprühtürmen hergestellt. Bevorzugte Hilfsstoffe sind hierbei Hartfette oder Wachse; die Einsatzgebiete sind Retard- und Depotarzneiformen (s. Kap. 16).

Die **Wirbelschichtgranulierung** entwickelte sich aus dem Wirbelschichttrocknen, indem Wirbelschichttrockner (s. Kap. 5, Abschn. 2.5.5) mit Einsprühvorrichtungen für die Granulierflüssigkeiten ausgerüstet wurden (s. Abb. 14.11). Außer-

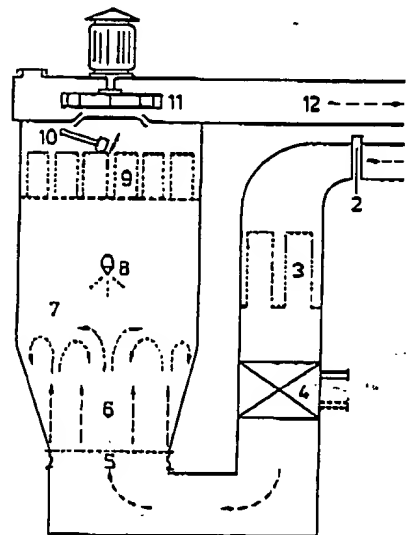


Abb. 14.11 Wirbelschichtgranulator (GLATT, Binzen).

- |                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| 1 Zuluft,                 | 7 Entspannungszone, |
| 2 Zuluftregulierschleber, | 8 Sprühdüse,        |
| 3 Zuluftfilter,           | 9 Abluftfilter,     |
| 4 Lufterhitzer,           | 10 Abrührer,        |
| 5 Anströmboden,           | 11 Ventilator,      |
| 6 Materialbehälter,       | 12 Abluft           |

Abb. 14.1  
granulieren.  
schen be  
eine Erhi  
wird Gra  
die Trock  
29 min ist  
Die Trock  
Granulata.  
35 min ar  
daß der P  
Arbeitsste  
Alle 2 min  
gerelnigt.

dem muß  
nulators c  
tet werde  
(s. Kap. 5  
Turbulenz  
halten.

In einem  
Ventilator  
nulierend  
Wirbelsch  
nulierflüss  
Gleichstre  
zen des Lu  
tet. Der Vi  
kann Ab  
schwerwie  
schichtgra  
bewegung,  
nen, zu gr  
zuföhren  
schichttro  
nulierende  
häufig au  
schiedliche  
terschiedli  
sammenge.

Zunächst v  
bewegung  
in die Wir  
Heute sind  
stellbaren )

BEST AVAILABLE COPY

mit gegen-  
und/oder  
angranulie-  
iertechnik,  
Wirkstoffe,  
etzt jedoch  
it plastisch  
us. Außer-  
wendbar,  
durch den  
id in ihrer  
i (z. B. En-  
nen etc.).

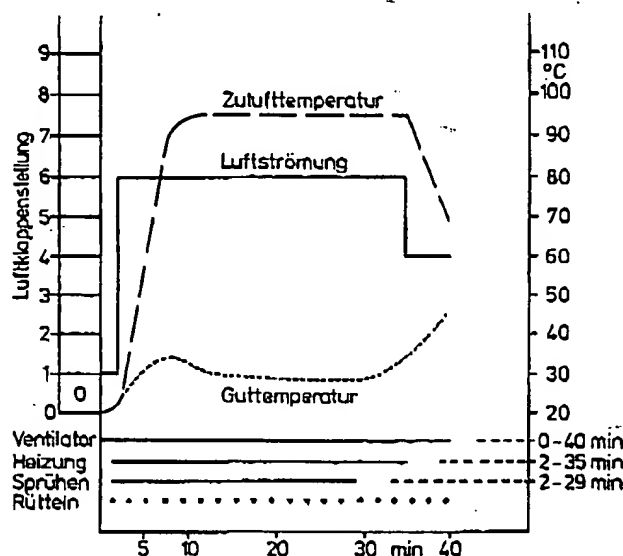
entweder  
ren, durch  
h Sprüher-  
Bevorzugte  
er Wachse;  
Depotarz-

ckalte sich  
im Wirbel-  
5) mit Ein-  
rflüssigkei-  
(1). Außer-

1  
2

TT, Binzen).  
igszone,

Abb. 14.12 Verlauf einer Wirbelschichtgranulierung. Zuerst erfolgt 2 min lang Mischen bei geringer Luftströmung, danach eine Erhöhung der Luftströmung, dann wird Granulierflüssigkeit eingesprüht und die Trockenluftheizung eingeschaltet. Nach 29 min ist die Granulierlösung eingesprüht. Die Trockenluftströmung wird reduziert, um Granulatabrieb zu vermeiden. Die ab 35 min ansteigende Guttemperatur zeigt, daß der Prozeß beendet werden kann. Die Arbeitstemperatur der Zuluft liegt bei 95 °C. Alle 2 min wird der Abluftfilter durch Rütteln gereinigt.



dem mußte der Unterteil des Wirbelschichtgranulators oberhalb des Siebbodens konisch gestaltet werden, um annähernd eine Sprudelschicht (s. Kap. 5, Abschn. 2.5.5, Abb. 5.19g) mit hoher Turbulenz und daher gutem Mischeffekt zu erhalten.

In einem Wirbelschichtgranulator erzeugt ein Ventilator einen Luftstrom, der mit dem zu granulierenden Gut eine Wirbelschicht bildet. In die Wirbelschicht wird zum Granulataufbau die Granulierflüssigkeit nach dem Gegenstrom- oder Gleichstromprinzip eingesprüht. Durch Aufheizen des Luftstromes wird die Trocknung eingeleitet. Der Verlauf einer Wirbelschichtgranulierung kann Abb. 14.12 entnommen werden. Der schwerwiegendste Nachteil bei der Wirbelschichtgranulierung ist die ungleichmäßige Gutbewegung, welche auf die meist sehr heterogenen, zu granulierenden Pulvergemische zurückzuführen ist (s. Kap. 5, Abschn. 2.5.5, Wirbelschichtrockner und Wirbelschicht). Die zu granulierenden Materialien sind in der Pharmazie häufig aus verschiedenen Stoffen mit unterschiedlichen Dichten sowie einigen weiteren unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften zusammengesetzt.

Zunächst wurde versucht, eine homogenere Gutbewegung durch den Einbau von Bodenrotoren in die Wirbelschichtgranulatoren zu erreichen. Heute sind die Turbojet-Geräte mit einem verstellbaren Lamellenboden die modernsten Gra-

nulatoren und Überzugsapparaturen. Sie zeichnen sich durch relativ gut gelenkte Luftgleitschichten aus, die neben einer geringeren mechanischen Belastung auch einen niedrigeren Luftverbrauch gewährleisten (s. Kap. 14, Abschn. 5.3, Geräte zum Überziehen, Wirbelschichtumhüllung).

Die Wirbelschichtgranulierung ist ein schnelles, rationelles Feuchtgranulierungsverfahren, da die Arbeitsschritte Mischen, Granulataufbau durch Einsprühen der Granulierflüssigkeit und Trocknen in einer Apparatur stattfinden. Zur Verarbeitung von voluminösen Mischungen, die stärker verdichtet werden müssen, ist die Wirbelschichtgranulierung weniger geeignet.

Zur industriellen Herstellung von Granulaten werden hauptsächlich drei dieser Granuliertechiken herangezogen und zwar die Mischgranulierung, die Wirbelschichtgranulierung und die Trockengranulierung (s. Abb. 14.13).

Die Herstellung von Pellets oder das Pelletieren ist eine spezielle Aufbaugranuliertchnik zur Herstellung kugelförmiger Granulatpartikeln. Sie kann in Dragierkesseln, Pelletiertellern oder anderen Pelletiermaschinen durchgeführt werden. Spezielle Pelletieranlagen sind der Marumerizer® oder der Spheronizer® (s. Abb. 14.14).

Sie bestehen aus einem Extruder- oder Lochwalzenkompaktor und einem Kessel mit einer rotierenden Bodenscheibe, auf der die Pellets geformt

BEST AVAILABLE COPY

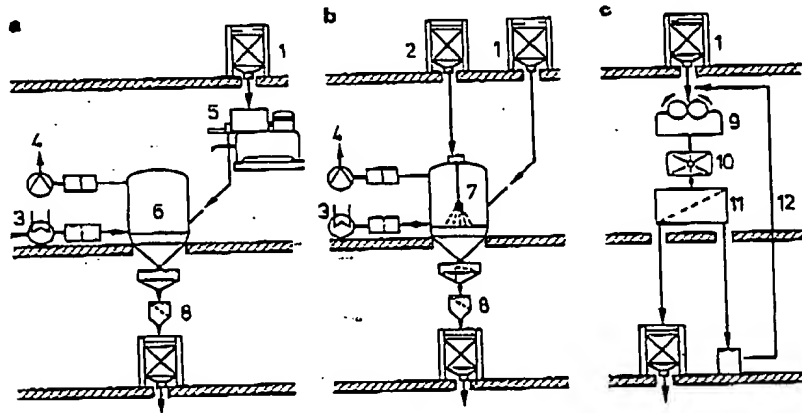


Abb. 14.13 Fließschemen der drei industriell am häufigsten verwendeten Granulierverfahren. a Mischgranulierung mit Mischern oder Mischknetern, b Wirbelschichtgranulierung, c Trockengranulierung (nach Bayer AG)  
 1 Vorratsbehälter für das Ausgangsmaterial, 2 Vorratsbehälter für die Granulierflüssigkeit, 3 Zuluft, 4 Abluft, 5 Intensivmischer, 6 Wirbelschichttrockner, 7 Wirbelschichtgranulator, 8 Siebe, 9 Kompaktierwalzen, 10 Stachelwalzen zum Zerkleinern, 11 Klassiersieb, 12 Feingutrückführung.

werden. In den Extruder wird die angefeuchtete Masse eingefüllt und durch eine Lochscheibe oder Lochwalze gepreßt. Hierbei entsteht ein zylinderförmiges Granulat, das in den Kessel mit der rotierenden Bodenscheibe fällt, wo es zu kugelförmigen Pellets rolliert wird. Besonders geeignet zur Pelletisierung sind Mischungen aus mikrokristalliner Cellulose, wegen der hervorragenden Wasserbindungsfähigkeit, und Lactose. Häufig werden als Ausgangsmaterial zum Pelle-

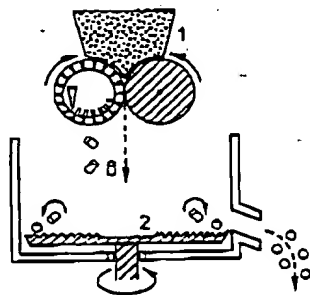


Abb. 14.14 Pelletieranlage, bestehend aus einem Lochwalzenkompaktor (1), der aus einem feuchten Pulver Zylindergranulate formt, und einem Pelletierbehälter mit rotierender Bodenscheibe (2), auf der die Zylindergranulate zu Pellets rolliert werden. Anstelle des Lochwalzenkompaktors kann auch ein Lochscheibenextruder eingesetzt werden (Prinzip Marumerzer® und Spheronizer®).

tieren Starterpellets aus möglichst gleichförmigen und gleichgroßen Kristallkernen oder Zuckerpellets eingesetzt, auf die dann sukzessive Wirkstoffschichten aufgezogen werden.

Im Prinzip wird der Aufbau der Pellets mit Feuchtgranuliertekniken erreicht.

In Hartgelatine kapseln abgefüllte Pellets verteilen sich nach der Einnahme und der sich anschließenden Auflösung der Kapseln im Magen-Darm-Trakt und geben ihren Wirkstoff über größere Flächen gleichmäßig verteilt frei (s. Kap. 16, Abschn. 6.2.1 und 6.2.5).

### 3.2 Bindung in Granulaten

Interpartikuläre Bindungen können durch elektrostatische Aufladung, durch kohäsive Wechselwirkungen unmittelbar, mit Hilfe einer Flüssigkeit oder eines Bindemittels über adhäsive Wechselwirkungen oder durch interpartikuläre Verwachsungen zustande kommen. In der Regel wird daher zwischen meist schwächeren kohäsiven, interpartikulären Bindungen ohne Brücken sowie stärkeren Bindungen über Flüssigkeitsbrücken oder Feststoffbrücken unterschieden, wobei zwischen allen dieser Bindungen gleitende Übergänge bestehen.

- Agglomerationen durch elektrostatische Ladungen (Abb. 14.15 A und B) können in besonderen Fällen, z. B. durch Reibung, auftreten (s. a. Kap. 4, Abschn. 5.4). Diese Bindungen

REST AVAILABLE COPY

mach  
rung  
merl

• Kohä  
keln  
dung  
durc  
gen  
oder  
Das  
freie  
Waa  
kenl  
könn  
kauf  
terp  
wer  
Brü

Ko  
Bir

Cor  
Übr  
leilt  
ren  
Lac

Fol  
Ve  
unf  
gei

Ka  
so  
Ac  
sc  
Je  
au

Abb. \*

machen sich vor allem bei der Verschlechterung des Fließvermögens von Haufwerken bemerkbar.

- Kohäsive Bindungen zwischen Granulatpartikeln ohne Brücken, die für die Granulatbildung wichtig sind, entstehen hauptsächlich durch kohäsive oder adhäsive Wechselwirkungen von Wassersorptionshüllen auf gleichen oder ungleichen Stoffen oder Primärpartikeln. Das Zustandekommen erfolgt weniger durch freie Sekundärvalenzen, wie z.B. von der Waals-, Dipol-Dipol- oder Wasserstoff-Brückenbindungen der reinen Oberflächen. Diese können wegen der hierfür erforderlichen und kaum erreichbaren geringen Abstände bei interpartikulären Berührungen nicht abgesättigt werden. Auch die im Falle von Wasserstoff-Brückenbindungen notwendigen sterischen

Voraussetzungen können nur in sehr geringem Umfang erreicht werden. Aus diesem Grund sind trockene, sorptionshüllenfreie Pulver auch nicht kohäsiv. Mit zunehmendem Feuchtigkeitsangebot bauen sich auf Partikeln mit polarer Oberfläche über Wasserstoffbrücken fest gebundene und nicht bewegliche Wassersorptionshüllen auf. Diese können als gemeinsame Sorptionsschichten der Partikeln aufgefaßt werden. Sie verursachen eine stärkere Kohäsivität (Abb. 14.15 C und D).

- Flüssigkeitsbrücken (Abb. 14.15 E).

Mit zunehmender Schichtdicke der Sorptionshülle nimmt das Wasser in den äußersten Schichten zunehmend die normale Wasserstruktur an. Ist die Schicht so stark geworden, daß zwischen den Partikeln echte Flüssigkeitsbrücken auftreten, dann wird die Agglomera-




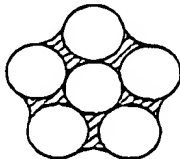




Kohäsive interpartikuläre Bindungen	Flüssigkeitsbrücken
<p><b>A</b></p>  <p>Coulombsche Kräfte. Elektrostatische Kräfte durch Übertritt von Ladungen, z.B. durch Reibungen, bei leitenden Stoffen und bei nicht leitenden. Bei letzteren sind die Anziehungskräfte größer, da sich die Ladungen im Kontaktbereich konzentrieren</p> <p><b>B</b></p> 	<p><b>E</b></p>   <p>Durch Kapillarflüssigkeiten in ganz oder teilweise ausgefüllten Poren, kapillare Haftkräfte. Vorstufe bei Feuchtgranulierungen. Endstufe = G Beispiel: Feuchtgranulierung</p>
<p><b>C</b></p>  <p>Formschlüssige Packungen durch Verhaken oder Verfilzen von sperigen oder faserartigen Teilchen unter Druck. Zusätzlich können hierzu noch Bindungen der Typen A, B oder D kommen</p>	<p><b>Feststoffbrücken</b></p> <p><b>F</b></p>  <p>Nach Verkrustung, plastischem Fließen, durch Sintern oder Schmelzhaltung unter Druckeinwirkung, bewirkt durch teilweises Schmelzen und Wiedererstarrn, eventuell mit nachfolgender chemischer Reaktion Beispiel: Trockengranulierung</p>
<p><b>D</b></p>  <p><b>Kohäsive Wechselwirkungen</b> über Wassersorptionshüllen zwischen gleichartigen Stoffen <b>Adhäsive Wechselwirkungen</b> zwischen unterschiedlichen Stoffen mit Wassersorptionshüllen. Je nach Druckanwendung können solche Bindungen auch noch in formschlüssige Packungen übergehen</p>	<p><b>G</b></p>  <p>Durch erhärtende Bindemittel beim Eintrocknen von Lösungen polymerer Bindemittel oder Rekristallisation von niedermolekularen Bindemitteln Beispiel: Feuchtgranulierung</p>

Abb. 14.15 Bindungsmechanismen in Granulaten, (nähere Erklärungen im Text).

BEST AVAILABLE COPY

## 312 Kapitel 14 Feste Arzneiformen

tion von einem anderen Phänomen, nämlich von Kapillarkräften, beherrscht. Diese werden aus dem konvexen Flüssigkeitsmeniskus ersichtlich, der sich zwischen den polaren und damit gut benetzbaren Oberflächen ausbildet. Jede gekrümmte Oberfläche führt zwischen den aneinandergrenzenden Phasen (in diesem Fall der Luft und der Flüssigkeit) zu einer Druckdifferenz  $\Delta p$ , wonach  $\Delta p = 2\sigma \cdot r^{-1}$ , mit der Oberflächenspannung  $\sigma$  und dem Krümmungsradius  $r$ . Da die Gasphase zwangsläufig unter Atmosphärendruck steht, muß in der interpartikulären Flüssigkeit ein Unterdruck herrschen, der die beiden Partikeln immobilisiert.

- Feststoffbrücken.

Hier ist zwischen Feststoffbrücken mit Bindemitteln und Sinterbrücken zu unterscheiden.

- Bindemittelbrücken (Abb. 14.15 G) werden bei der Trocknung von Polymerlösungen gebildet. Solche Bindemittellösungen führen im Granulierprozeß zunächst zur Agglomeration über Flüssigkeitsbrücken. Im Verlaufe der Trocknung nimmt die Viskosität der zwischen den Partikeln kapillar aufgenommenen Flüssigkeit zu, bis sie schließlich zu einer festen Masse erstarrt. Das Polymer gewährt, insbesondere wenn es sich in amorpher Form verfestigt und wenn es über eine hohe Konzentration verschiedener polarer Gruppen verfügt, die mit polaren Grenzflächen der Partikeln in Wechselwirkung treten können, eine hohe Bindungsfestigkeit. Bei Feststoffbrücken aus Bindemitteln bleibt die Individualität der verbundenen Partikeln erhalten. Agglomerate dieser Art können deshalb nach Auflösung der Bindemittelbrücken wieder in die ursprünglichen Partikeln zerfallen.

- Sinterbrücken (Abb. 14.15 F).

Unter diesem Begriff werden alle Feststoffbrücken verstanden, bei denen die Individualität der ursprünglichen Partikeln durch unmittelbare Verwachsungen zu größeren Aggregaten verloren gegangen ist. Dies kann durch Verkrustung aus einer Lösung oder durch eine echte Versinterung aus einem Oberflächenschmelzfluß auftreten. Verkrustungen treten grundsätzlich während der Trocknung beim Feuchtgranulationsprozeß dann auf, wenn von der Granulierflüssigkeit Partikeln angelöst werden und das gelöste Material bei der Rekristallisation die Partikeln fest miteinander verbindet.

Echte Sinterbrücken entstehen bei der Rekristallisation einer die Partikeln verbindenden Schmelze. Diese kann z.B. durch tribomechanische Prozesse, d.h. durch interpartikuläre Reibung, bei örtlich hohen Energiekonzentrationen vorkommen.

Ob Feststoffbrücken große Flächen zwischen den Partikeln miteinander verbinden oder nur punktuelle Bindungen entstehen, hängt nicht nur von der Art und der Konzentration der Bindemittel ab, sondern auch von den Granulierbedingungen.

In Knetern mit starkem Kneteffekt entstehen Granulate hoher Dichte, in Wirbelschichtgranulatoren dagegen eher lockere Granulate. Bei der Verwendung von Lösungsmitteldämpfen anstelle von Lösungen werden hochporöse Instantgranulate aufgebaut, die beim Einbringen in Flüssigkeiten wegen ihrer hohen Porosität außerordentlich rasch dispergieren (s. Abb. 14.16).

Die wichtigsten Bindemittel bei der Herstellung von Granulaten in der pharmazeutischen Technologie und ihre üblichen Anwendungskonzentrationen\* sind:

Stärkekleister	5–15%.
Gelatine	1–3%.
Polyvinylpyrrolidon	3–5%.
Celluloseether	1–5%.

Die erforderlichen Anwendungskonzentrationen ergeben sich aus der Effektivität der Bindemittel. Von stark wirkenden Bindemitteln müssen geringere Mengen eingesetzt werden.

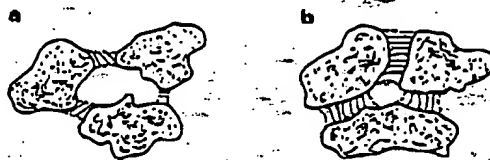


Abb. 14.16 Feststoffbrücken bei lockeren und dichten Granulaten. a Punktuelle Verbindungen: lockere, poröse Granulate, kurze Zerfallszeiten, je nach Löslichkeit und Klebkraft der Bindemittel; b breitere Überbrückungen: höhere Dichten, weniger Poren.

\* Diese Prozentangaben beziehen sich auf Feststoffanteile der Bindemittel pro trockenes Granulatgemisch.

BEST AVAILABLE COPY